

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1973

N° 109

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

RESISTANCES THERAPEUTIQUES
dans la
LEPRE

par

M. Jean LAFONTAINE

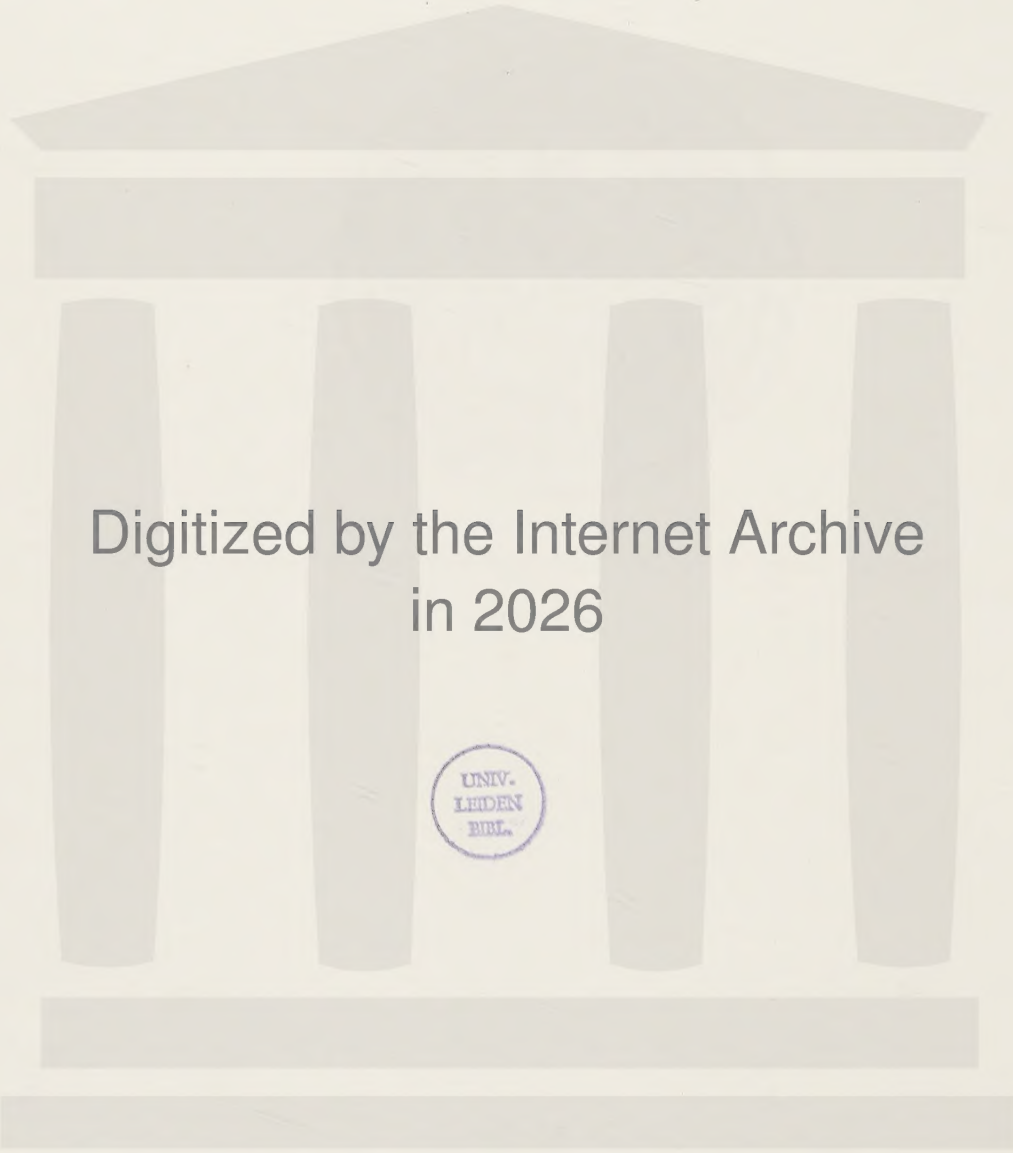
Né le 13 MAI 1942 à Pointe-à-Pitre -Guadeloupe-

Présentée et Soutenue Publiquement le: **18 MAI 1973**

Président: M. le Professeur. A. VALLA



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438



Digitized by the Internet Archive
in 2026



Université de CAEN

FACULTE de MEDECINE

PROFESSEURS

MM. EVRARD	Clinique chirurgicale A
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
MORIN	Séméiologie médicale
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BRION	Psychiatrie
FABRE	Physiologie
IZARD	Histologie et Embryologie
MOREL	Bactériologie, Virologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et Embryologie

MAITRES de CONFERENCES AGREGES

MM. BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BEZARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
Mlle DENIZET	Radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
DROSDOWSKY	Biochimie médicale
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEYMARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologie
MOULIN	Pharmacologie
QUESNEL	Anesthésiologie
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
THOMAS	Immunologie, Hématologie
VENEZIA	Pédiatrie
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de Conférences Associé).

JE TIENS A REMERCIER TOUT LE PERSONNEL
DU PAVILLON DE MALTE, A L'HOPITAL SAINT LOUIS
POUR L' AIDE EFFICACE QU' IL M'A APPORTEE
DANS LA REALISATION DE CE TRAVAIL .

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE
DE MEDECINE DE CAEN

en remerciement de l'enseignement
qu'ils nous ont dispensé tout au
long de nos études.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VALLA

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de notre thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MERKLEN

qui a inspiré et dirigé ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COTTENOT

qui m'a prodigué ses conseils avec
bienveillance.

A MESSIEURS

LE PROFESSEUR DESCHAMPS

LE PROFESSEUR MOREL

qui ont accepté de faire partie
du Jury.

A MA FEMME,

A MA FILLE,

A MES PARENTS.

I N T R O D U C T I O N

Si le pronostic de la lèpre est actuellement plus rassurant qu'à l'époque où l'on ne disposait que de thérapeutique (Chaulmoogra et dérivés) traditionnelle, il est encore prématuré de parler de sa guérison au sens strict du terme quelles que soient la régularité, la prolongation et l'efficacité encourageante des traitements utilisés.

En effet, les premiers résultats obtenus il y a 30 ans (1942 par FARGET) paraissaient donner l'espoir de voir un jour la lèpre efficacement combattue, voire progressivement éradiée des régions où elle sévit encore.

Certes, les résultats thérapeutiques obtenus non seulement avec les produits sulfonés et sulfamidés, mais aussi avec d'autres bactériostatiques sont des plus encourageants, mais il n'en reste pas moins vrai que l'on constate en plus des poussées réactionnelles qui viennent trop souvent entraver le traitement, des cas de chimio-résistance qui ne laissent pas de poser des problèmes de pronostics et de traitements préoccupants.

En effet, la lèpre est de toutes les affections d'origine bactérienne celle dont l'évolution spontanée est la plus longue.

Même traitée elle se montre encore souvent d'une lassante chronicité, bien qu'elle réagisse au début du traitement d'une façon généralement favorable.

Mais, les résultats qu'il convient d'obtenir de façon stable demandent une prolongation de traitement approprié qui excède parfois la patience du malade et le fait a-

bandonner tout traitement.

C'est ainsi que se constitue le risque d'apparition d'une chimio-résistance dont quelques cas ont été observés parmi des malades suivis au Pavillon de Malte et à la consultation externe qui y est annexée.

Nous nous proposons cette étude pour tenter de mieux situer le problème.

Dans un premier chapitre, nous rappellerons l'aspect clinique et évolutif de la maladie, les différentes modalités et les résultats thérapeutiques.

Dans un deuxième chapitre, nous présenterons nos observations et, à l'aide de celles-ci, nous essaierons de dégager les principaux facteurs qui interviennent dans ces chimio-résistances.

Nous discuterons, enfin, des travaux actuels.

-o-o-o-

CHAPITRE I

RAPPEL CLINIQUE

La maladie de HANSEN se manifeste sous deux formes essentielles dites "polaires" : la forme lépromateuse et la forme tuberculoïde.

En plus de ces formes, il existe une forme dite indéterminée.

I - LA FORME INDETERMINEE

Se caractérise après une incubation extrêmement variable par une macule, le plus souvent hypopigmentée sans bordure de contraste.

L'examen bactériologique est habituellement négatif et du point de vue histologique il s'agit d'un infiltrat histiocytaire banal.

Selon la résistance du malade, cette forme évoluera soit vers la forme lépromateuse ou tuberculoïde.

II - LA FORME LEPROMATEUSE

Est caractérisée sur le plan histo-physio-pathologique par l'envahissement de l'organisme par le bacille dû à un défaut de résistance responsable de lésions maculaires infiltrées saillantes, mal limitées, ou de lésions nodulaires notamment sur la face, le tronc, les membres qui peuvent être noyés dans une infiltration diffuse.

Si ces lésions cutanées sont dominantes, les autres atteintes peuvent être importantes, notamment nerveuses, ganglionnaires, hépatiques, oculaires et osseuses.

Les prélèvements bactériologiques sont positifs,

- la lépromino-réaction est négative,
- histologiquement, il existe typiquement un infiltrat homogène de grandes cellules spumeuses, cellules macrophagiques à vacuoles bourrées de bacilles. Cet infiltrat envahit le derme, enveloppe les annexes, les plexus vasculo-nerveux, mais ne les détruit pas.

L'évolution spontanée se fait vers une extension des éléments pré-existants et une multiplication de lésions nouvelles.

III - LA FORME TUBERCOLOIDE

Traduisant une résistance de l'organisme se caractérise par une affinité particulière pour le tissu nerveux.

Elle se manifeste par des névrites, avec paresthésies ou douleurs, des parésies à localisations électives responsables aux membres supérieurs de l'aspect typique en main de singe ou de griffes cubitales par atteinte cubitale ou médio-cubitale et aux membres inférieurs du stéppage par atteinte du sciatique poplité externe.

Les lésions cutanées réalisent des léprides maculo-anesthésiques bien limitées par une bordure qui tranche avec un centre atrophique finement granité.

Le degré d'infiltration de ces lésions permettra de distinguer une forme tuberculoïde mineure d'une forme majeure.

- La bactériologie est négative,
- ainsi que la lépromino-réaction,

- histologiquement, ce sont des infiltrats lymphoïdes et épithéloïdes avec cellules géantes à localisations péri-annexielles.

L'évolution spontanée se complique, le plus souvent, de troubles irréversibles, de névrites lépreuses ou de lésions osseuses des extrémités distales des membres.

IV - LA FORME BODERLINE

Ou intermédiaire est faite de lésions cutanées cliniques et histologiques, de caractère mixte ou de juxtaposition d'éléments des deux formes précédentes.

- la bactériologie peut être positive dans le mucus nasal,
- la lépromino-réaction est généralement négative,
- l'évolution spontanée risque de se faire vers la transformation en forme lépromateuse.

MODALITES et RESULTATS THERAPEUTIQUES

A - TRAITEMENT

Jusqu'à ce jour, trois médicaments ont prouvé leur efficacité dans la lèpre, les SULFONES demeurant les plus sûrs, les plus expérimentés, certains SULFAMIDES et une THIOUREE : le 1906 CIBA sont actuellement très utilisés.

Il faut leur ajouter, plus récemment introduits, la RIFAMPICINE et le LAMPRENE, sous réserve des pigmentations cutanées qu'ils provoquent.

I - Les Sulfones

Utilisés pour la première fois dans le traitement de la lèpre en 1942, par FAGET, après des expérimentations sur le bacille de KOCH et sur les infections à streptocoques.

Les sulfones utilisés initialement, sulfones dit substitués et mono-substitués, sont pratiquement abandonnés, c'est la SULFONE MERE ou 4,4' DIAMINO-DIPHENYLSULFONE d'un coût particulièrement réduit qui est actuellement la seule employée.



= 2 cycles benzéniques unis par un radical Sulfonyl (SO_2) possédant tous deux un groupement aminé libre explique son mécanisme d'action.

Elle interférerait sur le métabolisme du bacille au niveau de la capsule.

La SULFONE-MERE est métabolisée en deux métabolites, ceci fut démontré dans l'urine du lapin par des méthodes d'électrophorèses.

Chez l'homme on ne les a pas encore isolés.

Absorption et excrétion des sulfones :

Des études pratiquées chez l'homme par SMITH (1949) montrent qu'un peu plus de 85 % de la dose journalière de sulfone était excrétée dans les urines après une absorption totale par le tractus digestif.

Une absorption orale de sulfone entraîne une concentration sanguine maximale en une à trois heures. Celle-ci chute ensuite lentement.

Après une dose de 200 milligrammes, cette concentration est d'environ 1,2 milligramme pour 100 millilitres, des traces persistant encore dans le sang après 10 à 12 jours.

La répétition des doses (DHARMENDRA, CHATTERGEE, BOSC (1950)) permet de retrouver ces traces 35 jours après arrêt.

Sous forme injectable-retard, les concentrations sanguines initiales ne sont que la moitié de celles obtenues par voie orale, mais elles persistent plus longtemps.

La sulfone montre une tendance certaine à être retenue dans le foie, les reins, la peau, mais des études isotopiques ont montré que les concentrations dans certaines localisations comme les cellules de SCHWANN et les histiocytes, étaient spécialement importantes.

Quoique ces concentrations soient élevées, malheureusement, il n'a pas été possible, malgré une expérimentation animale, de déterminer chez l'homme la dose active susceptible d'af-

fecter la viabilité du bacille.

Si certains auteurs comme LOWE (1952) ont soutenu qu'une posologie de 30 milligrammes par jour assurait une bonne réponse clinique, il faut faire remarquer qu'il travaillait dans des couches pauvres d'une population en Inde, où le poids moyen des malades n'excédait pas 50 kgs.

En fait, actuellement, la conduite thérapeutique tenant compte du poids corporel des individus, de leur fonction digestive, consiste à débiter par des doses de 25 milligrammes par jour (ce qui est possible par le fractionnement en 4 des comprimés de DISULONE à 100 milligrammes) et à atteindre progressivement au bout de 3 mois 100 à 150 milligrammes par jour.

Des sulfonémies permettant de contrôler la prise du médicament, un taux inférieur à 10 milligrammes permet de doubter d'un traitement régulier.

II - Les Sulfamides Retard

Il a fallu les travaux de l'institut MARCHOUX à BAMAKO pour prouver que certains sulfamides étaient actifs dans la maladie.

Ce produit est absorbé en totalité par le tractus digestif d'une façon quasiment constante.

La sulfamidémie maximale est obtenue 4 heures environ après une absorption orale de la sulfaméthoxypyridazine (Sultirène).

La concentration sanguine qui semble efficace est de l'ordre de 30 milligrammes par litre, les risques hépatotoxiques et néphrotoxiques se trouvent écartés ainsi.

Il semble qu'on puisse attribuer au SULTIRENE, à la posologie de 1 comprimé et demi à 2 comprimés par jour, 95 % de succès.

Il faut, en outre, attirer l'attention sur la faible réactivité de la maladie, en cours de traitement et les résultats intéressants enregistrés sur les formes nerveuses.

A part le SULTIRENE, le FANASIL est un autre sulfamide qui est actuellement très utilisé à la Guadeloupe même comme traitement de fond.

Il semble, malheureusement, ne pas y avoir de raison qu'il n'entraîne pas, comme le SULTIRENE, une certaine accoutumance et ne soit responsable de rechutes.

En outre, malgré la prescription une fois par semaine, de 3 comprimés à 0,50 gramme, il est à craindre que certains malades ne recourent à des sur-dosages médicamenteux entraînant alors des accidents toxiques.

Comme les SULFONES, le FANASIL et le SULTIRENE peuvent être nocifs en cas de déficit en G_6 PD, responsable d'anémies.

III - Thiambutosine ou Ciba 1906

Après des expérimentations de DAVEY et CURIE (1956) au Nigéria et à l'instigation de MAYER, ce produit a été introduit dans le traitement de la lèpre, combinant une haute activité thérapeutique à une basse toxicité.

Il a été intéressant de noter que lorsque le malade souffrait de réactions à la DISULONE, il pouvait être traité par le 1906 CIBA, notamment lors des poussées névritiques.

Mais, avec la posologie progressive initiale a été notée une accoutumance survenant en 9 mois alors qu'avec une posologie plus rapidement croissante, arrivant assez vite à 4 à 5 comprimés par jour, l'accoutumance est plus tardive.

Actuellement ce médicament coûteux n'est plus commercialisé en France.

B - RESULTATS THERAPEUTIQUES

I - Sur le Plan Clinique

Avec les posologies actuelles de SULFONE-MERE de l'ordre de 100 milligrammes par jour, utilisées 6 jours sur 7, l'efficacité clinique qui a pu être initialement discutée dans les formes tuberculoïdes en raison de leurs possibilités de rémissions naturelles, est actuellement universellement admise dans toutes les formes de la lèpre.

Dans les formes lépromateuses les plus évolutives la rhinite disparaît et les lépromes ulcérés de la muqueuse nasale se cicatrisent.

L'infiltration diffuse du visage et des oreilles régresse souvent en quelques semaines, mais les lésions nodulaires ne commencent en général à se désinfiltrer qu'après plusieurs mois de traitement.

Si dans les lèpres monomaculaires, les lésions peuvent régresser et disparaître en quelques mois, dans les formes avancées tuberculoïdes l'amélioration est plus lente à se manifester.

Il est à constater que les lésions nerveuses sont plus résistantes aux SULFONES que les lésions muqueuses et cutanées, et que ces médicaments, d'autre part, sont les plus réactogènes.

II - Effets du Traitement sur la Bactériologie

L'amélioration bactériologique jugée d'après le nombre de bacilles présents dans le mucus nasal et les frottis-biopsies demandent des délais plus importants que l'amélioration clinique.

C'est pourquoi la notion de blanchiement chez un Hansénien doit reposer non seulement sur les critères cliniques mais aussi bactériologiques dans les formes bacillifères.

Cette négativation est variable suivant le niveau du prélèvement, aussi plusieurs biopsies sont nécessaires pour affirmer une négativation.

WOLCOTT (1954) étudiant l'évolution bactériologique chez 146 lépromateux, après 6 à 10 ans de traitement sulfoné, constate que si la négativation du mucus nasal s'obtient dans 50 % des cas après 1 an de traitement, celle de la peau n'est obtenue que dans 10 % des cas.

LANGUILLON a noté par des ponctions biopsies du foie la persistance de lésions riches en bacilles, de l'ordre de 30 % des cas chez les malades blanchis.

Depuis les études en microscopie électronique de REES et VALENTINE (1962), ces auteurs ont proposé de rechercher ce qu'ils appellent l'index morphologique (c'est-à-dire, le pourcentage de bacilles non granuleux par rapport au nombre total de bacilles) pour suivre l'évolution de la maladie.

Ils ont constaté chez de nombreux malades une chute importante de l'ordre de 0 à 5 % de cet index après 9 mois de traitement.

Jusqu'à ce jour, ces bacilles granuleux étaient considérés par ces auteurs comme des bacilles morts, en fait une discussion plus récente met en doute cette notion et n'écarte pas l'hypothèse d'un effet pathogène de ces formes granuleuses.

Pour affirmer une négativation bactériologique il a été admis qu'il fallait l'absence de bacilles dans 3 ou même 6 prélèvements faits à un mois d'intervalle.

III - Effet du Traitement sur la Variation du Taux des Anti-corps Circulants

Le dosage des anti-corps circulants par la technique d'immunofluorescence sur bacilles de STEFANSKY peut permettre de suivre l'évolution de la maladie:

Sous traitement efficace, il se produit une chute lente et

progressive du taux de ces anti-corps ; leur persistance a un taux élevé semble indiquer une évolutivité de la maladie, même cliniquement blanchie.

IV - Effet du Traitement sur la Réaction de MITSUDA ou Lépromino-Réaction

Cette réaction témoin d'une allergie tissulaire, n'a pas de signification diagnostique, mais permet de suivre aussi l'évolution dans certaines formes : la persistance d'une négativité dans une forme indéterminée fera craindre le passage à une forme lépromateuse, mais, par contre, est un indice favorable, la positivation dans une forme BODERLINE ou dans une forme lépromateuse évoluant vers une régression tuberculoïde.

CRITERES du BLANCHIEMENT

On a pu soutenir qu'un malade tuberculoïde était définitivement blanchi et stabilisé lorsque les lésions cutanées ont disparu depuis 2 à 3 ans et que les troncs nerveux ne sont plus ni infiltrés ni douloureux ; de multiples reprises, souvent fort tardives montrent qu'il n'en est rien.

En plus des critères cliniques, on a voulu admettre pour les formes lépromateuses une possibilité de mise en surveillance sous traitement, lorsque la négativation bactériologique persistait dans plusieurs frottis.

On peut actuellement adjoindre à ces critères la chute du taux des anti-corps.

Les résultats thérapeutiques obtenus, même au prix de traitements de longue durée sont loin d'être définitifs, toute surveillance ultérieure est difficile et léatoire, les malades se considérant comme guéris cessent de se faire soigner et ne viennent souvent consulter que fort tardivement après réapparition d'un accident évolutif.

Cette reprise évolutive étant alors bien souvent résistante au traitement;

-o-o-o-

CHAPITRE II

Observation 1

- Mme B. BRA...

- malade atteinte de forme lépromateuse dépistée et suivie depuis 1944 à l'Hôpital de CLARAC (Martinique).
- traitée au début de sa maladie par des injections d'huile de CHAULMOGRAA, à partir de 1951, elle sera sous DISULONE jusqu'au moment où, enceinte, elle arrêtera d'elle-même toute thérapeutique à partir du 4ème mois de grossesse (1960).
- juste après l'accouchement, elle fait une forte poussée nécessitant la reprise de DISULONE.
- Février 1963, poussée réactionnelle récidivant à plusieurs reprises traitée par corticothérapie prolongée pendant 4 ans, associée à DISULONE (50 milligrammes) et SULTIRENE.
- en 1967, soit 4 ans plus tard, nouvelle poussée traitée une fois de plus par des corticoïdes pendant 3 ans, associés à la NIVAQUINE, vitamine K, THALIDOMIDE (1970 à 1971), puis à la DISULONE (150 milligrammes) et SULTIRENE.
- en Septembre 1972, elle sort de l'Hôpital CLARAC, semblant négativée bactériologiquement.
- en Décembre 1972, elle est admise au Pavillon de Malte en poussée évolutive et réactionnelle, on note :
 - . une atrophie cutanée du visage,
 - . des éléments hyperpigmentés disséminés sur le tronc et les membres coexistants avec d'autres éléments d'aspect réactionnel, le tout sans signes généraux.
 - . un faciès léonin, une infiltration des lobules des oreilles,
 - . des amyotrophies multiples,
 - . de multiples hypertrophies des nerfs et un mal perforant plantaire.

Les examens bactériologiques sont positifs :

- . mucus nasal : 1 bacille isolé,

- . frottis biopsie de l'oreille : 200 bacilles par champ avec un de granularité de 85 %.

Avec un comprimé et demi de SULTIRENE et des doses faibles de DISULONE la poussée réactionnelle s'accroît quand même, mais cèdera finalement à la THALIDOMIDE.

- En Mars 1973, apparition de nouveaux éléments lépromateux insensibles sur les bras, les membres inférieurs, coexistant d'ailleurs avec des éléments d'érythémanodosum (E.N.L.). De plus, bactériologiquement présence persistante de bacilles dans le mucus nasal et surtout dans les frottis biopsies de l'oreille.

Cette poussée évolutive s'accompagne d'un séro-diagnostic à 1/512° (alors qu'il était à 1/128° lors de la poussée réactionnelle de Décembre).

- Devant cet échec de la DISULONE, la malade est mise alors au LAMPRENE.

En résumé : cette lèpre lépromateuse évoluant depuis 20 ans, d'abord soignée par CHAULMOGRAA, puis DISULONE, entrecoupée de poussées réactionnelles, qui font recourir à la corticothérapie, et de poussées évolutives, est actuellement indiscutablement SULFONO résistante -

(poussée de lépromes, bactérioscopie positive, malgré la DISULONE montée à 100 milligrammes 6 jours sur 7, et le SULTIRENE)).

Plusieurs facteurs, tels que l'arrêt thérapeutique au 4ème mois d'une grossesse, la corticothérapie, et un traitement irrégulier semblent responsables d'une telle évolution.

Observation 2

Monsieur GAR... A...

- Malade Espagnol d'une quarantaine d'années atteint d'une forme lépromateuse était sorti du Service pratiquement blanchi après des prises de DISULONE à des doses qui n'ont jamais dépassé 100 milligrammes par jour, 6 jours sur 7, avec interruption d'une semaine sur 4.
- Négligeant le traitement ambulatoire qui avait été prescrit, ce malade revient un an plus tard avec une efflorescence de léprome cutanée devenue résistante à des doses quotidiennes de 200 milligrammes.
- La survenue de poussées réactionnelles entrave la poursuite du traitement malgré le recours au SULTIRENE, d'abord à 375 milligrammes puis à 500 milligrammes.
- C'est très difficilement et très lentement qu'une amélioration clinique et bactériologique peuvent être obtenues.
- L'arrêt de DISULONE pendant un an a donc provoqué chez ce malade initialement blanchi avec une rapidité remarquable, l'absence de tout effet thérapeutique malgré une dose de 200 milligrammes sur cette reprise évolutive.

M. BAB...

- Originaire de la Guadeloupe, entre dans le Service en Décembre 70, par suite de l'apparition de nodules sur le visage, les avant-bras, et de placards infiltrés insensibles sur les membres inférieurs.
De plus, il présente des troubles de la sensibilité superficielle des phénomènes inflammatoires et douloureux dans les grosses articulations.
- L'examen du mucus nasal révèle de nombreux bacilles.
- Par l'interrogatoire nous apprenons qu'il s'agit d'une maladie d'HANSEN traitée depuis l'enfance, dont le traitement a été interrompu pendant deux ans par suite de son service militaire.
- Le traitement au début de l'hospitalisation comporte uniquement de la DISULONE, mais l'importance des lésions fréquemment surinfectées, dans un tableau fébrile, impose l'association DISULONE / RIFAMPICINE.
- L'existence d'un mauvais état général, mais surtout d'une anémie (en rapport avec une anguilliose) fait remplacer la DISULONE par le SULTIRENE.
- En Mai 1971, on note une amélioration de l'état général et le mucus nasal ne révèle que quelques rares bacilles.
Le traitement ne comportera alors que du SULTIRENE à raison de 3 comprimés par jour.
- Un mois plus tard, réapparition de nombreux bacilles.
- En Juin 1972, le malade fait une forte poussée lépromateuse après un séjour aux Antilles :
 - . apparition de nombreux lépromes ulcérés comportant de nombreux bacilles.
- L'amélioration clinique ne se produit qu'au 4ème mois de traitement sulfoné.

- En Décembre 1972, malgré cette thérapeutique, on note :
 - . une persistance d'un taux particulièrement élevé de bacilles dans le mucus nasal et dans les frottis-biopsies d'une lésion.
 - . et, du point de vue clinique, nouvelle apparition de lépromes aux membres supérieurs dont certains s'ulcèrent facilement.
- Cependant, peu à peu, son état va progressivement s'améliorer avec de temps en temps quelques petites poussées d'éléments.

En résumé : l'arrêt thérapeutique des SULFONES pendant au moins 2 ans au cours de son service militaire et l'irrégularité ultérieure du traitement sont responsables, dans cette forme lépromateuse, d'une régression clinique anormalement lente et d'une persistance bactériologique à des taux inhabituels.

Observation 4

M. ALC... DELG...

- Originaire d'Espagne, né en 1931, présente à son entrée (Juillet 1965) un aspect lépromateux :
 - . des lésions nodulaires asymétriques siégeant sur le front, la joue droite, les avant-bras et les membres inférieurs.
 - . la biopsie des lésions montre de très nombreux bacilles.
 - . le séro-diagnostic est à 1/512°.
- Le traitement comporte alors l'association de DISULONE (100 mg par jour 6 jours sur 7) + SULTIRENE (1 comprimé et demi par jour).
- Deux ans plus tard, régression de la plupart des lésions, mais persistance d'un élément qui semble nettement évolutif.
- En 1968, au décours d'une affection urinaire, le malade fait un syndrome douloureux, hyperthermique avec éruption d'origine réactionnelle.

Ces lésions vont tout de même finir par régresser sous traitement anti-réactionnel. On notera encore un léger aspect congestif des lobules des oreilles.
- En Décembre 1969, alors que l'amélioration clinique est nette, la persistance d'un chiffre élevé de bacilles est à noter.
- Malgré le traitement par la DISULONE monté progressivement jusqu'à 150 milligrammes par jour, la bacilloscopie reste positive.

Il s'agit, dans ce cas, d'une SULFONO-RESISTANCE indiscutable.

Observation 5

M. GU... C...

- Malade d'origine Martiniquaise, métis, âgé de 31 ans, est traité depuis 1966 de façon très irrégulière, par D.D.S., CIBA 1906, RIMACTAN.
- En Septembre 70, ce malade présente sur le plan cutané une infiltration du visage et des lobules des oreilles.
 - . quelques petits lépromes sur le visage, plus nombreux et plus disséminés sur le tronc et les membres,
 - . notamment des nodules fortement infiltrés sur l'avant-bras gauche.

Sur le plan nerveux :

- . une hypertrophie susorbitaire gauche, des cubitaux, du sciatique poplité externe droit et du P.C.S. du même côté.
 - . de plus, une atrophie globale des deux mains, une griffe cubitale débutante des troisième, quatrième, et cinquième doigts des deux mains.
 - . petits maux perforants plantaires sous la tête du deuxième métatarsien.
- La bacilloscopie est positive, le séro-diagnostic est à 1/256ème.
 - Trois mois plus tard, avec 100 milligrammes de DISULONE, on note une légère désinfiltration des éléments lépromateux. Cependant la bacilloscopie reste positive.
 - En Mars 1971, apparition d'une tuméfaction douloureuse du poignet gauche en relation avec une hypertrophie réactionnelle du médian.
 - Mai 1971, le malade subit une capsulo-plastie des 3ème, 4ème, 5ème doigts pour la paralysie médio-cubitale de la main gauche.

Cette intervention est suivie d'une poussée réactionnelle qui sera améliorée par la THALIDOMIDE et la DISULONE à 100 mg.
 - En Juin 1971, tuméfaction douloureuse du poignet droit avec

hypertrophie du médian. On associe la DISULONE au VITANEVRYL et à la NIVAQUINE.

L'amélioration se fait sentir au bout de 3 mois.

- Le seul traitement comportera alors uniquement la DISULONE à raison de 125 milligrammes par jour, 6 jours sur 7, 3 semaines sur 4.
- Mais en Février 1972, l'existence de paresthésie dans le domaine du médian gauche nous amène à associer de nouveau VITANEVRYL à la DISULONE.

- Ce n'est que 6 mois plus tard, en Novembre 1972, qu'on revoit le malade, après un séjour à la Martinique au cours duquel il aurait fait une poussée réactionnelle.

- Cette dernière a été traitée par la cortico-thérapie à raison de 20 milligrammes de CORTANCYL par jour associés à 100 milligrammes de DISULONE par jour.

Si on note une régression des lésions cutanées, les nerfs sont par contre toujours hypertrophiés, mais indolores.

. le poignet gauche est très rigide, hypertrophié,

. l'index gauche est en flexion alors que les 3ème, 4ème et 5ème doigts restent en extension correcte.

On baisse progressivement le CORTANCYL par palier de 1 mg par semaine.

- En Décembre 1972, devant l'irréductibilité de la flexion de l'index gauche on intervient chirurgicalement.

L'existence d'une poussée réactionnelle amène à réaugmenter le CORTANCYL.

Ce n'est que le 23 Janvier 1973, soit après 5 mois qu'on décide de l'arrêter.

On assiste alors à une nouvelle efflorescence de papules sur la pommette droite, suivie 15 jours plus tard, de l'apparition de lésions disséminées s'ulcérant facilement aux membres supérieurs.

De plus, on note de vastes placards infiltrés sur le poignet gauche, limitant les résultats de l'intervention.

- En Février 1973, on associe la DISULONE au LAMPRENE qui entraînent une amélioration certaine de quelques éléments,

mais on note, un mois plus tard, l'existence d'un léprome nettement évolutif sur la face interne du bras gauche.

Il s'agit donc d'une forme lépromateuse traitée depuis 7 ans par la DISULONE, devenant brusquement résistante à cette thérapeutique après une corticothérapie de 5 mois, prescrite pour des poussées réactionnelles.

Observation 6

- Monsieur KEC..., né en 1938, en Algérie, où il vit jusqu'en Août 1952, date de son départ en France.
- En Novembre 1952, il présente les premiers signes d'une forme lépromateuse.
- Dès 1953, il recevra le traitement suivant : CHAULMOGRA, CORTISONE, STREPTOMYCINE, RIMIFON, puis SULFONES, qui seront assez mal supportés, provoquant de petites poussées névritiques pendant 2 ans, ce qui oblige, le 26 Juin 1959, à les remplacer par du SULTIRENE, à la dose de 3 comprimés tous les 2 jours.
Son action est rapidement favorable.
- Mais, dès Juin 1962, on note que le plexus cervical superficiel est mieux perçu à gauche, sa crosse devient douloureuse et on prescrit le SULTIRENE à une posologie de 2 comprimés par jour, puis à 1 comprimé 1/2, après une amélioration.
- Un an plus tard, Juin 1963, on note une réapparition de l'hypertrophie de la branche supérieure du plexus cervical superficiel gauche, qui régressera sans modification de traitement.
- Cependant, en Février 1964, une nouvelle poussée apparaît : branche supérieure du plexus cervical superficiel gauche douloureux à la pression, rhinite et sinusite frontale et maxillaire, succulence des téguments, présence d'un placard légèrement infiltré médio-frontal sur la face.
- Devant cet état, on remplace en Mars 1964, le SULTIRENE par le 1906 CIBA, qui amène en quatre mois, une amélioration clinique. On arrête alors le 1906 CIBA en Novembre 1965 et on le remplace progressivement par la DISULONE.

Chez ce malade, on constate donc, après trois ans de traitement par le SULTIRENE à la dose d'un comprimé $\frac{1}{2}$ par jour, l'apparition de poussées évolutives qui vont régresser par augmentation des doses pendant plus d'un an et demi, puis par le changement de thérapeutique.

Observation 7

- Monsieur MAR..., d'origine martiniquaise, est traité depuis Octobre 1954, par la DISULONE, pour une lèpre lépromateuse ayant débuté quatre ans auparavant, par la présence de taches hypochromiques sur les membres, sur le tronc et la face, avec légère hypertrophie des cubitaux.
- Le traitement entraîne une négativation clinique et bactériologique au bout de deux ans.
- En Juillet 1959, avant son départ aux Antilles, on met le malade au SULTIRENE, il suivra ce traitement pendant 5 ans et demi.
- De retour en France, en Février 1965, on note une poussée lépromateuse : apparition de nodules sur les coudes et le visage, de papules érythémateuses sur les bras, de macules sur le visage et la fesse droite et de placards érythémateux sur les fesses, entourés de quelques nodules.
La bacilloscopie est positive.
Le séro-diagnostic est à 1/256ème: On augmente alors la dose journalière de SULTIRENE à 125 mg, associé à 50 mg de DISULONE.
L'effet thérapeutique se traduit par une amélioration clinique rapide.
- On arrêtera alors le SULTIRENE et on laissera le malade à la DISULONE.

Ici, on note donc, après 5 ans ½ de traitement efficace par le SULTIRENE, une poussée qui régressera facilement après un changement de thérapeutique.

Observation 8

- Monsieur MER... est atteint d'une forme lépromateuse ayant débutée par des tâches hypo-chromiques.
- Depuis Avril 1955, il est traité par la DISULONE.
- Mais en Avril 1959, en raison de dysesthésie et de douleurs fulgurantes au niveau du pied gauche, on doit le mettre au SULTIRENE à la dose de 3 comprimés tous les 2 jours.
- Cependant, durant les années 1960 et 1961, en plus de la persistance de ces troubles on note une anesthésie du tiers inférieur de la jambe droite et une augmentation du volume du S.P.E. droit.
- En Avril 1963, les troubles subjectifs et objectifs s'améliorent cependant on notera une hypertrophie du cubital gauche qui sera plus lente à disparaître.
- En Avril 1964, soit après 4 ans et demi de sulfamidothérapie, le malade se plaint de dysesthésie du coude gauche et des orteils du pied droit. On augmente alors au mois d'Octobre 1964 le SULTIRENE à deux comprimés par jour et on introduit très progressivement la DISULONE.
- L'Etat du malade avec une dose de 100 mg de DISULONE 6/7 jours et 3/4 semaines va progressivement s'améliorer.
- Trois ans plus tard son état est toujours satisfaisant.

Observation 9

- Monsieur SIM... est atteint d'une lèpre lépromateuse dépistée à la Guadeloupe et traitée depuis 1951.
Le malade ne pourra jamais préciser les médications reçues.
- Toutefois, on sait qu'à partir de 1958 il a reçu des SULFONES.
- Arrivé en métropole en Janvier 1959, le malade vient consulter dans le Service pour algie des membres inférieurs.
L'examen clinique montrait alors :
 - . lésions hypo-chromiques de la face antérieure du thorax à limite imprécise non anesthésique,
 - . hypertrophie de tous les nerfs.Des bacilles sont abondants dans le mucus nasal ainsi que dans les biopsies cutanées.
Les doses de DISULONE seront progressivement augmentées jusqu'en Juin 1960.
- A cette date, on remplace cette médication par le SULTIRENE à la dose de 1 comprimé $\frac{1}{2}$ par jour.
Malgré cette thérapeutique on note en Mars 1961, en Novembre 1962, plusieurs poussées névritiques notamment du cubital gauche qui ne sera amélioré que par les cortico-stéroïdes.
- En Août 1964, la stabilisation de la maladie se poursuit aussi bien au point de vue clinique que bactériologique.
- En Avril 1965, on constate la survenue de papules érythémateuses :
 - . sur les bras,
 - . l'abdomen,
 - . le thorax,associées à une bacillescopie positive.
- On introduit progressivement les SULFONES tout en conservant le SULTIRENE, et en Février 1966, avec 100 mg par jour, on note le blanchiment des lésions et la négativation bactériologique.
- En Décembre 1966 on arrête le SULTIRENE.

- En Février 1967 une petite poussée névritique réactionnelle survient, elle régressera bien par simple diminution des SULFONES.
- Elle est suivie, en Juillet 1967, d'une poussée évolutive qui ne sera pas améliorée par les médications anti-réactionnelles.
- En Février 1968, le cubital gauche étant toujours douloureux, on réintroduit le SULTIRENE à raison d'un comprimé par jour.

Résumé :

Après cinq ans de SULTIRENE qui avait maintenu une négativation clinique et bactériologique, on note une poussée évolutive cutanée névritique avec du bacille dans les lésions.

Observation 10

- Monsieur GUS... , martiniquais, né en 1944, est atteint d'une lèpre lépromateuse dépistée à l'âge de 12 ans, à la suite de l'apparition d'une macule anesthésique de la fesse droite.
- D'abord traité d'une façon irrégulière par la DISULONE, ce n'est qu'en 1963, la lèpre paraissant blanchie, que l'on remplace cette médication par le SULTIRENE : 3 comprimés tous les 2 jours.
- Dans ses antécédents, on note une bilharziose urinaire et une syphilis vraisemblablement sérologique, dépistée et traitée à l'âge de 20 ans.
- Au mois d'Octobre, il vient en France, pour travailler comme soudeur à l'arc. A la fin de ce mois : apparition de paresthésie des 4 membres et des troubles de l'équilibre et de la marche.
- Décembre 1970, il est hospitalisé à Poissy, où on note de gros troubles de la sensibilité profonde et superficielle à prédominance thermo-algésique, des troubles parétiques des 4 membres avec amyotrophie rapide, à prédominance distale. On associe SULTIRENE + RIFAMPICINE.
Cet état nécessite son hospitalisation, le 5 Janvier 1971, au Pavillon de Malte, on constate alors :
 - . une hypertrophie des cubitaux, des médians, des sciatiques poplités externes, ainsi que des filets nerveux sous-cutanés,
 - . des paralysies bilatérales et symétriques, avec forte amyotrophie frappant les muscles innervés par le cubital, le médian, le sciatique poplité externe,
 - . en outre, il existe une atteinte des muscles de la loge postérieure de la jambe et du quadriceps,
 - . ainsi qu'une discrète parésie faciale droite.Ces paralysies s'accompagnent d'amyotrophies à prédominance distale.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis. Les dysesthésies prédominent sur la face et les membres supérieurs, la face antérieure de la cuisse.

L'anesthésie thermo-analgésique est totale aux pieds et aux mains, remonte jusqu'à la racine des membres. De même, la sensibilité profonde est perturbée.

Mis à part un séro diagnostic positif à 1/256ème, les autres examens biologiques sont négatifs (réaction de MITSUDA, recherche bactériologique).

Le caractère indolore des hypertrophies nerveuses plaide contre une poussée réactionnelle polynévritique, de plus, la THALIDOMIDE demeure sans effet.

- L'association de vitamino-thérapie, de 1906 CIBA, RIFAMPICINE per os, STREPTOMYCINE, entraînera une amélioration progressive des troubles neurologiques.

En résumé : il s'agit d'une forme lépromateuse apparemment blanchie, qui, au bout de six ans de SULTIRENE, fait une quadriplégie par polynévrite diffuse.

Observation 11

- Monsieur REC... (Guadeloupéen) est porteur d'une lèpre : dépistée et traitée depuis 1963 par le SULTIRENE à raison de 2 comprimés tous les 2 jours qui sera associée à de la DISULONE au début de 1965.
- Ce malade arrive au Pavillon de Malte en Novembre 1965 avec des lésions cutanées sur l'avant-bras gauche.
De plus, il se plaint d'une gêne dans la mobilité de la main gauche, de dysesthésie de l'avant-bras gauche et d'une douleur à la pression du cubital du même côté. Les examens biologiques montrent qu'il s'agit d'une forme très indéterminée :
 - . Mitsuda,
 - . bactérioscopie,
 - . sero-diagnostic 1/128ème.
- Le 1er Décembre 1965 on le met à un comprimé ½ de SULTIRENE par jour.
- En Août 1966, malgré une négativation des lésions cutanées, on note une hypertrophie de sciatique poplitée externe et des cubitiaux (le gauche étant sensible à la pression).
On augmente alors le SULTIRENE à deux comprimés par jour. Les douleurs vont peu à peu disparaître mais la gêne fonctionnelle dans la main gauche va persister.
- Tout en conservant le SULTIRENE on prescrit progressivement de la DISULONE en Mars 1967, pour atteindre 100 mg au mois de Juillet.
- En Avril 1968 : état stationnaire, on remplace le SULTIRENE par 1906 CIBA.

En conclusion : dans le cas de ce malade, l'épuisement du SULTIRENE s'est manifesté un peu plus précocément que dans les autres observations, en raison des posologies insuffisantes dès le départ.

FACTEURS INTERVENANT dans la CHIMIO-RESISTANCE

I - SULFONO-RESISTANCE

1°) Les arrêts thérapeutiques intempestifs, les traitements irréguliers.

L'étude de nos observations (1,2) montre que les poussées lépromateuses qu'il faudra différencier des poussées réactionnelles, les rechutes bactériologiques, surviennent après des arrêts thérapeutiques dans des délais variables d'un malade à l'autre, d'ailleurs difficiles à préciser pour certains, comme l'observation n° 1 chez lequel de nombreux facteurs sont imbriqués (arrêt thérapeutique au 4ème mois de la grossesse, corticothérapie prolongée, traitements certainement épisodiques.

En ce qui concerne le deuxième et le troisième malades, la poussée survient après un an et 2 ans d'arrêt thérapeutique.

Certains auteurs comme COCHRANE (1952) ont fait remarquer que des rechutes peuvent ne pas se manifester avant 5 ou 10 ans à partir de la stabilisation apparente des malades.

Si ces auteurs ont constaté des aggravations même après plusieurs mois de négativation aussi bien clinique que bactériologique, il est bien évident que les poussées seront bien plus précoces, de plus en plus fréquentes, après des arrêts thérapeutiques successifs ou un traitement irrégulier.

En plus de ces arrêts thérapeutiques ou de l'irrégularité de traitement, ROLLIER (Centre Hospitalier Averrhoes, Casablanca, Maroc) évoque la possibilité de recontamina-

tion pour expliquer ces rechutes, chez des malades blanchis, replongés dans un milieu familial infectant.

La répétition des poussées, des accidents évolutifs rendent la thérapeutique de plus en plus difficile, obligeant parfois à changer de médication ou à faire des associations, les lésions ayant acquis, dans quelques cas, une trop grande activité.

La crainte de voir apparaître ces rechutes, puis des chimio-résistances, amène quelques fois à ne pas arrêter le traitement SULFONE même en cas de poussée réactionnelle.

2°) Les posologies insuffisantes de SULFONE

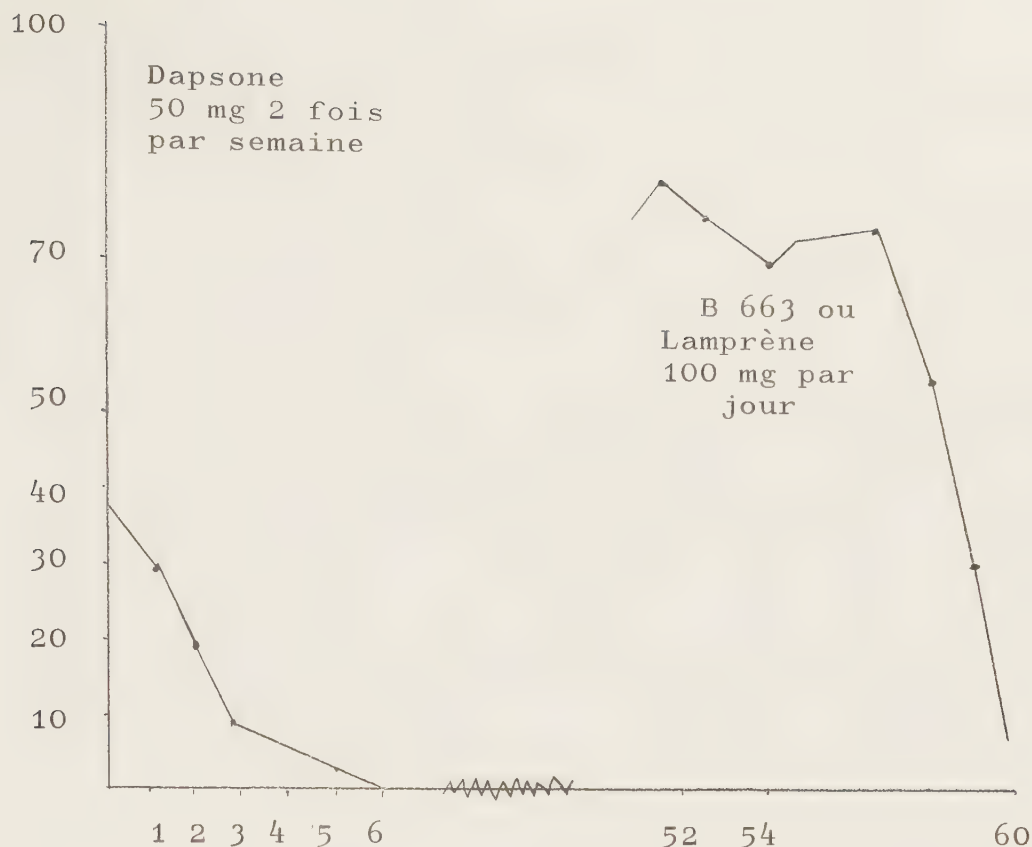
Elles sont une grande cause de rechute, de poussées évolutives puis de résistance comme le montre l'observation de BROWNE (1969) chez un malade lépromateux.

Ce dernier ayant reçu la SULFONE à la dose de 50 milligrammes 2 fois par semaine, rechuta après 52 mois de traitement. Il fut alors amélioré par le LAMPRENE.

On peut facilement admettre qu'avec des concentrations sanguines et tissulaires basses des souches insensibles à la thérapeutique apparaîtront.

L'apparition d'une chimio-résistance sous faible posologie a conduit certains auteurs comme MUIR (1950) à favoriser plutôt une poussée réactionnelle en donnant de fortes posologies de SULFONE.

Un traitement irrégulier ou intermittent ne fait évidemment qu'augmenter le risque de sulfono-résistance lorsque de telles posologies sont prescrites (basées sur la très théorique dose minima inhibitrice, calculée chez la souris).



variation de l'index morphologique

3°) Sulfono-résistance avec des posologies apparemment satisfaisantes.

Il semble qu'actuellement, sans doute par suite de l'emploi de posologies insuffisantes ou irrégulières, des souches sulfono-résistantes se soient développées et que dans certains cas le traitement par des doses autrefois efficaces de SULFONE n'ait qu'un effet retardé ou partiel, tel est le cas de notre observation.

4°) Sulfono-résistance

Les corticoïdes ont été utilisés dans la maladie de HANSEN dans les poussées réactionnelles où ils amenaient une régression spectaculaire.

COCHRANE les avait préconisé lorsqu'il jugeait qu'aucune autre thérapeutique ne pouvait contrôler ces réactions.

Actuellement, ils sont pratiquement abandonnés, car leur action immuno-suppressive est responsable de rechutes et de résistances thérapeutiques.

Notre observation pose plus nettement les conséquences de cette corticothérapie prolongée pendant 5 mois, pour des poussées réactionnelles, récidivantes.

De toute façon, comme l'a souligné MONTESTRUC en 1954, à la Société de Pathologie Exotique, l'emploi de cette thérapeutique doit se faire avec une extrême prudence, l'administration des SULFONES sera absolument poursuivie.

La suspension des médications anti-lépreuses révèle l'action néfaste des corticoïdes sur les processus de défense de l'organisme.

DISCUSSION

Dans l'hypothèse où la chimio-résistance peut facilement être attribuée à ces différents facteurs : irrégularité et insuffisance de traitements, corticothérapie prolongée, on peut se demander si l'incidence d'une résistance telle qu'elle apparaît pour les autres mycobactéries est possible pour la lèpre et si elle n'apparaît pas parfois après 30 ans d'utilisation des SULFONES.

COCHRANE constatait déjà que parmi 98 lépromateux traités pendant 5 ans ou plus, l'un des malades ayant eu des rechutes les avait faites après 10 ans de négativité et de poursuites thérapeutiques par les SULFONES.

R. QUAGLIATTO, RECHELLI, R.M. MARQUES, dans une étude rétrospective portant sur 807 malades traités par les SULFONES (de 1946 à 1968) ont trouvé chez les lépromateux tous traités de 3, 5 à 10 ans ou même plus, à des doses journalières de 200 milligrammes pendant 20 jours, suivies d'arrêts thérapeutiques de 10 jours, une réactivation de la maladie dans les cas régulièrement traités, dans un pourcentage qui varie selon les cas de : 7,7 % à 14,4 % après 5 ans de traitement; de 19,6 % à 27,8 % après 10 ans de traitement.

Cette résistance n'est explicable que par un épuisement d'action des SULFONES.

En 1963, ARANTES (F.R.) et LIMA (L.S.) au Congrès de Rio, examinant l'importance du problème des rechutes chez les lépromateux traités par la DISULONE, en se basant sur une étude de la littérature brésilienne et étrangère, et de 127 observations personnelles, retiennent comme causes essentielles de ces rechutes, à côté de l'arrêt thérapeutique, le développement de phénomènes de résistance bactérienne.

WORK, en suivant l'évolution de l'index morphologique, considère que dans les cas où le pourcentage de bacilles homogènes ne tombe pas de façon significative au-dessous de 5 au moins, il y a une forte probabilité d'échec, donc de résistance aux SULFONES.

Ces dernières années, de nombreuses observations ont fait ressortir l'apparition de rechutes même sous traitements bien conduits.

L'absence de possibilité de culture sur milieu artificiel du bacille de HANSEN empêche l'apport d'une preuve expérimentale du développement de souches sulfono-résistantes.

En 1964, PETIT et REES se servant de l'inoculation du bacille de HANSEN à la sole plantaire de la souris, ont tenté de démontrer l'existence d'une résistance acquise au SULFONE chez l'homme, voire d'une résistance croisée à différentes thérapeutiques.

Les malades choisis pour cette étude dans une des plus grandes léproseries du monde, en Malaisie, ont été de plus soumis pendant 6 mois à un traitement par les SULFONES sous forme injectable à raison de 300 milligrammes deux fois par semaine.

La résistance aux SULFONES marquée cliniquement par les échecs thérapeutiques chez 3 malades, a été confirmée expérimentalement.

Les bacilles provenant des malades résistants, inoculés à la sole plantaire de la souris n'ont pas été inhibés dans leur développement par la DISULONE à des doses 100 fois supérieures à celles qui sont habituellement efficaces.

En 1966, WATERS et Coll. ont également confirmé cette chimio-résistance chez un malade en se servant des mêmes arguments expérimentaux.

Toutes ces observations basées sur une expérimentation

animale confirment les résultats cliniques, et bactériologiques observés chez l'homme, et paraissent d'autant plus valables que la souris étant un hôte très artificiel pour le bacille de HANSEN, la signification des résultats négatifs avait pu être constatée.

SULFAMIDO - RESISTANCE

La résistance initiale aux sulfamides est exceptionnelle cependant, l'observation peut être donnée à titre d'exemple.

Ce malade initialement blanchi par des doses quotidiennes de 100 milligrammes de SULFONE-MERE a présenté des lésions résistantes à des doses plus élevées de cette médication, puis secondairement aussi à 500 milligrammes de SULTIRENE.

La plupart de nos malades avaient été initialement traités par les SULFONES pendant des périodes allant de 2 ans à 7 ans.

L'existence de poussées réactionnelles sous traitement, de troubles névritiques importants, font recourir à la SULFAMETHOXYPYRIDAZINE.

Seul le dernier malade de notre série avait été d'emblée mis à cette thérapeutique.

L'épuisement d'action du SULTIRENE s'est traduit par la réapparition de lésions cutanées, de troubles névritiques, de bacilloscopie positive dans la plupart des cas.

Le délai d'apparition de la perte d'activité varie, en général, de 3 à 5 ans, mais la dernière observation montre que celui-ci sera d'autant plus court que la posologie initiale aura été insuffisante, en effet, ce malade ne recevait que 2 comprimés tout les deux jours.

Ces reprises évolutives amènent tout d'abord à augmenter les doses de SULTIRENE puis à les remplacer progressivement par la SULFONE-MERE pour éviter les poussées réactionnelles.

La résistance au traitement peut être telle qu'elle amène, parfois, à associer plusieurs léprostatiques.

La crainte de voir apparaître de telles poussées évolutives nous incite, actuellement, à substituer au SULTIRENE, dès la troisième ou la quatrième année de traitement, la DISULONE.

CONCLUSION GENERALE

L'extrême rareté de la résistance aux SULFONES (selon REES, 4 %) et son apparition tardive sont dûes à la grande sensibilité du bacille, aux posologies actuellement et classiquement utilisées, (de l'ordre de 100 milligrammes par jour), qui empêchent l'apparition de souches résistantes.

Ces posologies doivent être suffisantes pour tuer tous les bacilles sans laisser échapper les moins sensibles qui pourraient être alors le point de départ d'une résistance.

Malgré les résultats qui ont paru encourageants, obtenus chez 7 malades par WATERS, en leur donnant seulement un milligramme de SULFONE par jour pendant 4 à 5 mois, il est à craindre qu'avec des doses aussi faibles une résistance n'apparaisse, l'observation de BROWNE est suffisamment suggestive.

Ces quantités ont été calculées en se référant aux résultats obtenus chez la souris par SHEPARD.

On ne peut faire l'extrapolation de l'animal à l'homme, celui-ci demeurant l'hôte normal du mycobactérium leprae tandis que le développement chez l'animal n'est que très artificiellement obtenu.

La sensibilité, le métabolisme des médicaments, différent de beaucoup chez l'un et l'autre, expliquant les contradictions des résultats thérapeutiques obtenus avec l'ISONIAZIDE, la STREPTOMYCINE, actifs chez l'animal, peu actifs chez l'homme, notamment dans la lèpre lépromateuse.

Actuellement, on peut dire que toutes les rechûtes

les poussées évolutives, ont généralement été rapportées à une inefficacité du médicament liée à un arrêt thérapeutique précoce ou même tardif, un traitement irrégulier ou mal appliqué, une corticothérapie intempestive et prolongée.

En ce qui concerne le SULTIRENE (et pour le FANASIL, il est à craindre qu'il n'en soit de même) et le dérivé de THIOUREE qu'est le 1906 CIBA, une perte d'activité peut être notée au bout de quelques années pour les sulfamides, de quelques mois pour 1906 CIBA.

La longue durée de l'évolution de la maladie de HANSEN qui est une des plus chroniques avec la possibilité de survenues d'accidents évolutifs à tout moment, a amené certains auteurs comme BECHELLI, à considérer que l'incidence et l'importance des rechutes notamment chez des malades suivant un traitement de façon épisodique, contribuent à maintenir un certain niveau d'infection, de contagiosité et explique le pourcentage de cas nouveaux observés malgré les campagnes de traitements de masse.

D'autres, comme ROSTAND (Hôpital anti-Hansénien) de Pointe-Noire de la Guadeloupe) soulignent le danger que fait courir l'arrêt de la thérapeutique et le risque de suivre en traitement ambulatoire des malades présentant des bacilles granuleux dont on ne peut affirmer qu'ils ne sont pas pathogènes.

En résumé, on doit insister sur la nécessité :

- de poursuivre la thérapeutique toute la vie du malade et à doses suffisantes aussi bien dans les formes lépromateuses que tuberculoïdes ou indéterminées.
- de les suivre régulièrement par des examens cliniques et bactériologiques répétés (la sulfonémie ou la sulfonurie permettant de vérifier la prise du médicament).
- surtout de faire comprendre au malade la responsabilité qu'il a dans l'évolution de sa maladie pour s'assurer contre tout retour offensif de celle-ci.

-o-o-o-o-

BIBLIOGRAPHIE

AGUIAR FILHO J.G. - VOROBOW G. - OPROMOLIA -

Tentative treatment of lepromatous leprosy with a combination of 3 drugs.

Int. Jour. of Leprosy 1963, 31, 545, 546.

Abstracts of Rio Congress Papers.

ARANTES F.R. et LIMA L.S. -

Resistance of the Hansen Bacillus to chemotherapy.

Inter. Jour. of Leprosy 1963 - 31 n° 4, 546

BECHELLI et GUINTO R.S. -

Quelques découvertes récentes sur mycobacterium leprae.

Bulletin OMS 1970 - 43 - 559 - 569

BECHELLI L.M. -

Maintenance of leprosy endemicity and bacterial positivity of lepromatous patients under treatment with Sulfones.

Inter. Jour. Of Leprosy Apr.Jun. 1971 - 39 - 461

BROWNE S.G. -

"Dapsone-resistant mycobacterium in a patient receiving Dapsone in low dosage".

Inter. Jour. of Leprosy 1969 - 37 - 296

BROWNE S.G. et HOGGERZEIL -

B 663 in leprosy.

Leprosy Review 1962 - 33 - 6

BYERS J.L. et WOLCOTT et DOULL -

Mycobacterium leprae in skin and nasal scrapings during sulfone treatment.

Inter. Jour. of Leprosy 1952 - 22 - 85

CARAYON - LANGUILLON -

Précis de léprologie.

Paris - Masson - 1969

CONVIT - BROWNE - LANGUILLON - SHESKIN - MARTINEZ DOMINGUEZ -
Therapy of Leprosy.

Bulletin OMS 1970 V42, 667 - 672

COCHRANE -

Leprosy in theory and practice.

Edited by Cochrane et Davey - 2ème Ed. Wright Bristol.

FLOCH -

Sur la chimio-résistance des bacilles de Hansen et
le traitement de la lèpre par les associations médi-
camenteuses.

Bulletin Soc. Pathol. Exotique - Mars-Avril 1966

59 n° 2, 188 - 192

FLOCH - JACOBI -

Sulfamides à élimination lente dans le traitement de
la lèpre.

Afr. Méd. 1967 - p. 561-564 - 53.

LANGUILLON et CARAYON -

Névrites lépreuses et sulfamides.

Bull. de la Soc. Méd. d'Afrique Noire de langue franç.

1965 - 10 - p. 560.

LANGUILLON -

La sulfamidothérapie dans la lèpre.

Médecine Tropicale 1964 - 24 - 5, 1522

LANGUILLON -

Le traitement de la lèpre par les sulfamides retard.

Semaine des Hôpitaux 1965 - 53 p. 3131.

LANGUILLON J. - CLARY et PICARD P. -

Etude de la sulfamidémie obtenue après administra-
tion espacée de sulfamétoxy pyridazine dans le but de
préciser la posologie optima dans le traitement de la
lèpre.

Inter. Jour. of Leprosy 1951 - p. 540.

MERKLEN - COTTENOT - POULAIN -

Rechute d'une lèpre lépromateuse après arrêt thérapeutique.

Bull. de la Soc. Franç. Dermato et Syph. 1967 - 74 p. 243.

MERKLEN -

A propos du traitement des réactions lépreuses par la cortisone - risques d'une cortisonothérapie prolongée.

Bull. Soc. Frse Syph. 1956 - 63 - p. 46 à 49

MUIR E. -

Bacteriological changes under D.D.S. treatment.

Inter. Jour. of Leprosy 1951 - 19 - 453

PETIT J.F.S. et REES R.J.W. -

Sulfone resistant in Leprosy - an experimental and clinical study.

Lancet 26 SEpt. 1964 - p. 673-677

Inter. Jour. of Leprosy 1966 - 34 p. 375-390

REES R.J.W. -

Drug resistance of mycobacterium leprae particularly to D.D.S.

Inter. Jour. of Leprosy 1967 - 35, 625

REES R.J.W. et VALENTINE R. -

The appearance of dead leprosy bacilli by light and electron microscopy.

Inter. Jour. of Leprosy 1962 - 30 - 1

RIST -

Actualité de la lèpre.

Gazette Médicale France 1971 - 78 - 1361-1362

Acta Leprogica Juillet-Décembre 1972

SHEPARD C.C. -

The experimental disease that follows,
the injection of human leprosy into foot pads of mice.
J. Exp. Med. 1960 - 112, 445.

TOLENTINO J.G. - SHEPARD C.C. et Mac RAE D.M. -

The therapeutic effect of 44' diamino-diphenyl sulfone
(D.A.D.D.S.) in leprosy.

9ème Congrès Inter. de la lèpre 1968.

Inter. Jour. of Leprosy 1968 - 36, 51

WATERS M.F.R. and REES -

Changes in the morphology of mycobacterium leprae
in patients under treatment.

Inter. Jour. of Leprosy 1962 - 30, 266

WATERS M.F.R. - REES R.J.W. et ELLARD -

Experimental and clinical studies on the minimum
inhibitory concentration (MIC) of dapsone (DDS) in
leprosy.

9ème Congrès Inter.

Inter. Jour. of Leprosy 1968 - 36 - 651

WATERS -

Dapsone resistant lepromatous leprosy in England.

British Med. Jour. 8 Oct. 1966 - 872.

-o-o-o-

TABLE des MATIERES

	<u>pages</u>
- INTRODUCTION	1
- CHAPITRE I	4
. Rappel Clinique et Evolutif de la Maladie de HANSEN	
. Modalités et Résultats Thérapeutiques	
. Critères du Blanchiement.	
- CHAPITRE II	16
. Observations	
. Facteurs intervenant dans la Sulfono- Résistance	
. Discussion	
. Sulfamido-Résistance	
- CONCLUSION GENERALE	43
- BIBLIOGRAPHIE	46

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Vu et permis d'imprimer :

Le Président de l'Université de CAEN,

